

# Mesane işlev bozukluğu ve veziköüretal reflüsü olan çocuklarda cinsiyet hormonu - almaç ilişkisi (Klinik ön bildiri)\*

Fatih AKOVA, Sinan CELAYİR, Sergülen DERVIŞOĞLU, Haluk EMİR, Yunus SÖYLET, SN Cenk BÜYÜKÜNAL, Nur DANİŞMEND

İstanbul Üniversitesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı Ve Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

## Özet

**Önbilgilamaç:** Bu klinik araştırmada mesane işlev bozukluğu ve veziköüretal reflü (VÜR) saptanan çocuklarda, mesanede cinsiyet hormon almaçlarının bulunup bulunmadığı, bulunuyorlarsa hangi yerleşimde olduklarının belirlenmesi ve bu olgulardaki cinsiyet hormonu düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Bu amaçla temel olarak üç grup ayırt edilmiştir. Grup-I: Nöropatik olmayan mesane-sfinkter işlev bozukluğu olan olgular (n=10). Grup-II: Nöropatik mesane-sfinkter işlev bozukluğu olan olgular (n=6). Grup-III: VÜR primer veya sekonder VÜR saptanan olgular (n=9). Bu olgulardan alınan tam kat ya da mukozal mesane örnekleri ile olgunun kan cinsiyet hormon düzeyleri değerlendirildi. Alınan tüm örnekler sabitlenip histopatolojik inceleme için gerekli işlemlerden geçirildi ve immunohistokimyasal olarak incelendi. Bu örneklerde östrojen, androjen ve progesteron almaçları araştırıldı. Ayrıca tüm olguların kan cinsiyet hormon değerleri ölçülüp yaşlarına göre değerlendirildi.

**Bulgular:** 16'sı erkek, 9'u kız, toplam 25 olgudan alınan 44 adet tam kat ya da mukozal mesane örnekleri ile 23 olgunun kan cinsiyet hormon düzeyleri değerlendirildi. Doku örnekleri değişik endikasyonlarla; trigon (n=36) veya mesane kubbесinden (n=8) alınan parçaları. Tüm olgularda değerlendirildiğinde, almaç pozitifliği östrojende % 6,8; androjeninde % 40,9 ve progesteronda % 50 olarak bulundu. Araştırılan cinsiyet hormon almaçlarının yalnız mesane iç yüzeyinde geçiş epitelinde bulunduğu saptandı. Cinsiyet hormon düzeyleri açısından tüm gruplar birarada değerlendirildiğinde serum östradiol (E2) düzeyi 8 olguda (% 34,7) yüksek, 4 olguda (% 17,3) düşük ve 11 olguda (% 48) ise normal olarak bulundu. Serum testosteron düzeyi 3 olguda (% 13) yüksek, 6 olguda (% 26) düşük ve 14 olguda (% 61) ise normal olarak bulundu. Serum progesteron düzeyi 17 olguda (% 73) yüksek ve 6 olguda (% 27) ise normal olarak bulundu. Almaç ve hormon değerleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

**Sonuç:** Çocuk mesanelerinde cinsiyet hormon almaçları vardır ve bu almaçlar sıklıkla mesane boynunda ve geçiş epitelinde bulunmaktadır. Her iki cinsiyette tüm almaçlar bulunmakta ancak oran ve yoğunlukları farklılıklar göstermektedir. Cinsiyet hormon değerlerinin de farklı gruplar ve cinsiyetlerde farklılıklar gösterdiği gözlenmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Hinman sendromu, mesane, cinsiyet, hormon, almaç

\* IV. MAPS kongresinde sunulmuştur (Çeşme-İzmir, 6-8 Haziran 2002).  
Adres: Dr. Sinan Celayir, İstanbul Üniversitesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, 34303, İstanbul  
Yayına kabul tarihi: 30.10.2003

## Summary

**The relation between the sex hormone receptors and hormones in children with bladder dysfunction and VUR: Clinical preliminary report**

**Background/aim:** This study aims to clarify to role of the sex hormone receptors and sex hormones in bladder neck disorders in children. In this study we investigated patients with bladder dysfunction and VUR in regard to existence and location of sex hormone receptors in bladder and sex hormone levels.

**Methods:** The study consists of three groups. Group-I: Patients with non-neuropathic bladder-sphincter dysfunction (n=10). Group-II: Patients with neuropathic bladder-sphincter dysfunction (n=6). Group-III: Patients with vesicoureteral reflux (n=9). Biopsies were taken during open surgery and/or cystoscopic procedures for various indications from the trigonum and bladder dome. All biopsies were routinely fixed and processed for histopathological assessment and investigated immunohistochemically for determination of sex hormone receptors (estrogen, androgen and progesterone) in bladder. All sex hormone levels were evaluated and compared according to age of patients.

**Results:** This study included 44 bladder biopsies of total 25 children. Male: female ratio was 16: 9. Overall receptor positivity was found 6,8% in estrogen; 40,9 % in androgen and 50 % in progesterone. Deeper tissues were examined in 26 (59 %) biopsies. The sex hormone receptors were present only in transitional epithelium and there was no receptor expression in deeper tissues of bladder wall. Sex hormone levels in oestradiol (E2) was high in 8 (34,7 %), low in 4 (17,3 %) and normal in 11 (48 %) patients. Testosterone levels were found high in 3 (13 %), low in 6 (26 %) and normal in 14 (61 %) patients. Progesterone levels were found high in 17 (73 %) and normal in 6 (27 %) patients. There was no significant difference between the study groups in regard to receptor and hormone levels.

**Conclusion:** Sex hormone receptors are present in children. The receptors are present mainly localized at bladder neck and in transitional epithelium of the bladder wall. The sex hormone receptors were found in different density and ratio in both of gender and groups. The sex hormone levels also varied in different gender and groups.

**Key words:** Hinmann syndrome, bladder, sex, hormones, receptors

## Giriş

Çalışmamız, daha önce dişi ve erkek tavşanlarda yapılan, mesane üzerine değişik cinsiyet hormonlarının oluşturdukları ürodinamik etkileri araştıran deneysel ve mesanedeki cinsiyet hormon almaçlarının yerleşim yerlerini araştıran klinik çalışmaların da devamı niteliğindedir. Bahsedilen bu deneysel çalışmalarda değişik cinsiyet hormonlarının (östrojen, testosteron, progesteron) mesane işlevlerine etkileri araştırılarak bu hormonların kullanımı ile mesanede anlamlı ürodinamik değişiklikler olduğu saptanmıştır. Klinik çalışmada ise çocukluk çağında cinsiyet hormon almaçlarının mesanedeki varlığı gösterilmiştir (5,6,7,8,9).

Bu çalışmada kliniğimiz Çocuk Ürolojisi Bilim Dalında izlenerek tedavisi yapılan, mesane işlev bozukluğu olan nonnörojenik nörojen mesaneli, nörojen mesaneli ve VÜR'lü olgularda, mesanede cinsiyet hormon almaçlarının bulunup bulunmadığı, bulunuyorlarsa hangi yerleşim yerleri, yoğunlukları ve bu olgulardaki cinsiyet hormonlarının düzeylerinin değerlendirilmesi planlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Bu araştırma için mesane işlev bozukluğu ve/veya VÜR saptanan, kliniğimiz Çocuk Ürolojisi Bilim Dalında izlenerek tedavi edilen, sistoskopi ve/veya cerrahi girişim yapılan olgular değerlendirilmiştir. Bu olgularda yapılmış olan cerrahi ve/veya sistoskopik girişimler sırasında mesane boynu, kubbesi, trigon üreter ağzı ve çevresinden alınan tam kat veya mukoza örnekleri (mesane trigonu ve/veya gövde) patoloji anabilim dalında immuno-histokimyasal teknikler kullanılarak östrojen, androjen ve progesteron almaçları açısından incelenmiş, ayrıca bu olguların başvuru sırasındaki kan östradiol (E<sub>2</sub>), testosteron (T) ve progesterone (P) düzeyleri belirlenmiştir (E<sub>2</sub>: pg/ml, T: ng/ml, P: ng/ml).

Bu amaçla temel olarak üç grup ayırt edilmiştir.

1. Grup-I: Nöropatik olmayan mesane-sfinkter işlev bozukluğu bulunan (NOMSD) olgular.
2. Grup-II: Nöropatik mesane-sfinkter işlev bozukluğu bulunan (NMSD) olgular.
3. Grup-III: Primer veya sekonder VÜR bulunan olgular.

Bu çalışma için İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alınmıştır. Ailelerin gerek sistoskopik girişimler gerek cerrahi girişim sırasında alınan doku örnekleri için aydınlatılmış onamları alınmıştır. Buna karşın etik açıdan uygun görülmediğinden kontrol grubu olarak sağlıklı bireylerden doku örneği alınmamıştır. Alınan örnekler % 10 tamponlanmış formol ile önceden sabitleştirildi ve parafin içine bırakıldı. Parafine bırakılmış örneklerin Labvision Kit Antipolyvalent HRP, (TP-125, PHL 11108A) ile immunohistokimyası yapıldı. Primer antikor olarak östrojen [Estrogen receptor Ab 5 (clone AER 303), (ms-172-PO)], progesteron [Progesteron receptor Ab-3 (clone hPRa3), (ms-193-PO)], androjen [Androgen receptor Ab-1 (clone AR441), (ms-443-p1)] kullanıldı. Primer antikorların uygulanmasından önce elde edilen işlem öncesindeki kesitler üç antikor için de aynıydı. Özetle parafinin uzaklaştırılması ve sulandırmadan sonra, parçalar % 3'lük hidrojen peroksit ile yaklaşık 10 dakika oda sıcaklığında tutularak inaktive edildi. Distile su ile yıkamanın ardından her 5 dakikada bir 50 cc distile su eklenerek 750W mikrodalga ile 0.01 M sitrat tampon çözeltisinde (ph 6.0) ısıtıldı. Soğutma işleminin ardından örnekler, oda sıcaklığında, 2 saat boyunca östrojen, progesteron ve androjenle ayrı ayrı ve ek olarak Ultra V Block ile 5 dakika daha inkübe edildi. Örneklere Biotin Goat Antipolyvaent damlası uygulandıktan sonra, kesitler 10 dakika nem kamerasında inkübe edildi. PBS (phosphate buffered saline) çözeltisi (ph 7.4) parçaları yıkamak için kullanıldı. Yeniden PBS çözeltisi ile yıkamanın ardından parçalara streptavidin peroksidase eklenerek 10 dakika işlendi. PBS çözeltisi ile yıkamanın ardından, AEC kromojen (3 % 3-amino-9-ethylcarbasole in n,n-dimethylformamide) ve mayor hematoksilen çözeltisi ile koyulaştırıcı tepkime oluştu. Örnekler gliserin jel ile hazırlanıp ışık mikroskobu altında incelendi. Çekirdeksel leke şeklinde koyulaşma her üç antikorda da gözlemdi ve üroepiteldeki yerleşim immuohistokimyasal olarak yarı kantitatif değerlendirildi. Bu yöntemde (-) negatif ise lekeli hücre yoktur; (+) fokal pozitifte % 5'ten daha az lekeli hücre görülür; (++) bölgesel pozitifte % 5-50 oranında lekeli hücre görülür; ve (+++) yoğun pozitifte ise % 50'den fazla hücrede leke görülür. Bu çekirdeksel lekelenmenin yoğunluğu; yoksa (-) negatif, az ama saptanabilir ise (+), belli ise (++) ve yoğun ise (+++) olarak belirlendi.

Olguların başvuru sırasında alınan kan örneklerindeki E<sub>2</sub>, testosteron ve progesteron düzeyleri belirlendikten sonra, o yaş grubuna ait normal hormon değerleriyle karşılaştırılmıştır. Gruplar istatistiksel olarak ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı.

### Bulgular

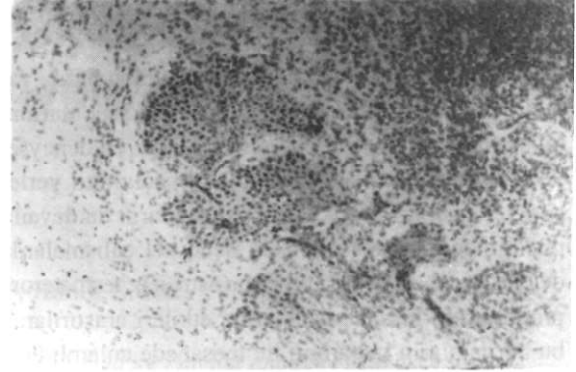
Bu çalışmada toplam 25 olgudan alınan 44 adet tam kat ya da mukozal mesane dokusu örnekleri ile 23 olgunun kan cinsiyet hormon düzeyleri değerlendirildi. Tüm grubun ortalama yaşı 6.3±3.5 (1.5-13 yıl) idi. Erkek: kız oranı: 16:9 olarak belirlendi.

Bütün olgular ergenlik öncesi dönemdeydi. Doku örnekleri; mesane trigonu (n=36) ve mesane kubbesi (n=8) olmak üzere toplam 44 parçaydı. Alınan örneklerin büyük bir kısmını tam kat 26 (% 59) alınan dokular oluşturmaktaydı. Mukoza altı mezenkimal yapılarda pozitiflik şeklinde olan lekelenme gözlenmedi. Yalnız mesane epitelinde hormonal antikorlar için çekirdeksel lekelenme gözlemlendi.

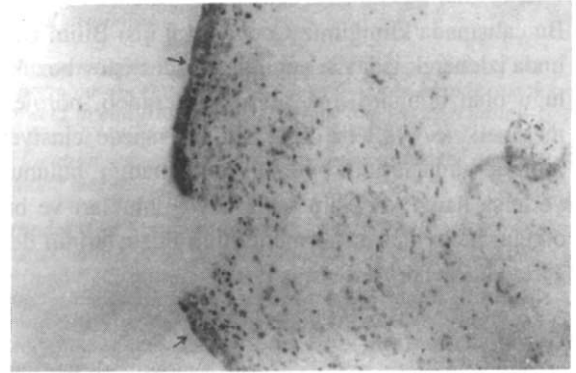
**İmmuno-histokimyasal bulgular:** Toplam 25 olgunun 44 doku örneğinde; östrojen almaçları (Şekil 1) 3 örnekte (% 6.8), androjen almaçları (Şekil 2) 18 örnekte (% 40.9), progesteron almaçları (Şekil 3a,3b) 22 örnekte (% 50) pozitif olarak bulundu. Cinsiyet hormon almaçları yalnız mesane iç yüzeyinde, geçiş epitelinde bulundu; derin dokulardan alınmış olan 26 örneğin (% 59) hiç birinde cinsiyet hormon almalarına rastlanmadı.

Toplam 36 trigon örneğinde östrojen almaçlarına % 8.3; androjen almaçlarına % 47.2 ve progesteron almaçlarına % 47.2 oranında rastlandı. Buna karşın toplam 8 mesane kubbe örneğinde progesteron almaçları % 62.5; androjen almaçları % 12.5 oranında saptandı; bu bölgede östrojen alması hiç gözlenmedi.

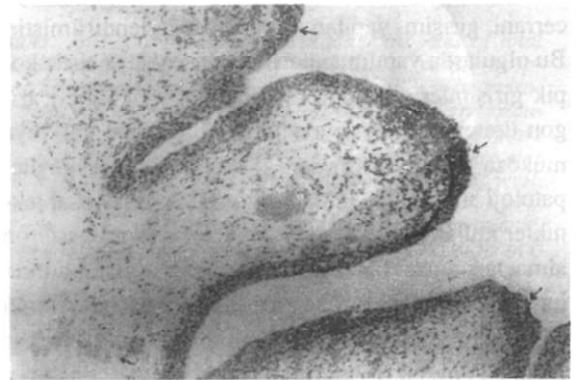
**Hormon değerleri:** Olguların tümü değerlendirildiğinde, ortalama serum cinsiyet hormonu düzeyleri E<sub>2</sub> için 20.2±19.9 pg/ml, testosteron için 0.62±1.46 ng/ml, progesteron için 1.27±2.07 ng/ml olarak belirlendi. Bu düzeyler Grup-I olgularda E<sub>2</sub> 37.8±22.5 pg/ml, testosteron 0.28±0.4 ng/ml, progesteron 1.78±3.2 ng/ml olarak saptandı. Grup-II olgularda E<sub>2</sub> 12.5±7.6 pg/ml, testosteron 1.9±3.3 ng/ml, progesteron 0.99±1.1 ng/ml, Grup-III olgularda ise E<sub>2</sub>



Şekil 1. Östrojen almaçları (x 200).



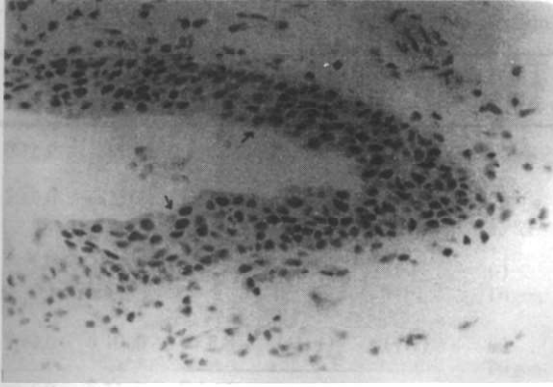
Şekil 2. Androjen almaçları (x 200).



Şekil 3a. Progesteron almaçları (x 200).

8.9±8.7 pg/ml, testosteron 0.5±1.1 ng/ml, progesteron 0.89±0.61 ng/ml idi.

Aynı şekilde tüm olguların aynı laboratuarda, aynı teknikler kullanılarak yapılmış olan kan biyokimyasal cinsiyet hormon değerleri ölçülüp, olguların yaşlarına göre değerlendirildi. Bütün gruplar birarada



Şekil 3b. Progesteron almaçları (x 400).

değerlendirildiğinde serum östradiol (E<sub>2</sub>) düzeyi 8 olguda (% 34.7) yüksek, 4 olguda (% 17.3) düşük ve 11 olguda (% 48) ise normal, serum testosteron düzeyi ise 3 olguda (% 13) yüksek, 6 olguda (% 26) düşük ve 14 olguda (% 61) ise normaldi. Serum progesteron düzeyi 17 olguda (% 73) yüksek ve 6 olguda (% 27) normaldi, 2 olgunun serum östradiol (E<sub>2</sub>), testosteron ve progesteron sonuçlarına ise ulaşılamadı.

Grup-I: Bu grubu oluşturan toplam 10 olguda ortalama yaş 6.6±3.4 (2-13 yıl), erkek:kız oranı, 2:3 idi. 18 adet trigon ve 3 adet mesane kubbesinden olmak üzere toplam 21 adet (9 adet tam kat ve 12 adet mukoza ve mukoza altını içeren) örnekler değerlendirildiğin-

Tablo 1. Grup-I: Nöropatik olmayan mesane-sfinkter işlev bozukluğu (NOMSD) olguları.

No	Yaş	Cins	Tanı	Örnek Alanı	Doku	E	A	P	E pg/ml	T ng/ml	P ng/ml
1	13	K	NOMSD + VÜR - İki taraflı G 5	Trigon	m sm mus	(+/+++)	(+)	(+++/+)	61 ↑	0,15 ↔	0,43 ↑
				Trigon	m sm mus	(-)	(-)	(-)			
				Trigon	m sm mus	(-)	(-)	(++/++)			
				Trigon	m sm mus	(-)	(-)	(-)			
2	7	E	NOMSD + VÜR - Sol G 3	Trigon	m sm	(-)	(-)	(-)	23 ↑	0,05 ↔	0,97 ↑
				MK	m sm	(-)	(+/-)	(+/-)			
3	8	K	NOMSD + VÜR - İki taraflı G 5	Trigon	m sm mus	(-)	(+/+)	(-)	16 ↔	0,01 ↓	0,24 ↔
				Trigon	m sm mus	(-)	(-)	(-)			
4	7	K	NOMSD + VÜR - İki taraflı G 4	Trigon	m sm	(-)	(-)	(+/+)	69 ↑	0,97 ↑	0,7 ↑
				Trigon	m sm	(-)	(-)	(+/-)			
				MK	m sm	(-)	(-)	(+/-)			
5	9	E	NOMSD + VÜR - İki taraflı G 5	Trigon	m sm	(-)	(-)	(+/+)	51 ↑	0,88 ↔	1 ↑
6	2	E	NOMSD + VÜR - İki taraflı G 3-4	Trigon	m sm mus	(-)	(+/+)	(-)	6,6 ↔	0,01 ↓	0,3 ↔
7	9	E	NOMSD + VÜR - İki taraflı G 5	Trigon	m sm	(-)	(+/-)	(++/++)	15 ↔	0,05 ↔	0,5 ↑
				Trigon	m sm	(-)	(++/++)	(-)			
				Trigon	m sm	(-)	(-)	(++/++)			
				MK	m sm	(-)	(-)	(-)			
8	4	K	NOMSD + VÜR - İki taraflı G 3-4	Trigon	m sm	(-)	(+/-)	(-)	16 ↔	0,03 ↔	0,51 ↑
				Trigon	m sm	(-)	(-)	(-)			
9	4	K	NOMSD + VÜR - İki taraflı G 3-4	Trigon	m sm mus	(-)	(+/-)	(+/-)	?	?	?
10	3	K	NOMSD + VÜR - İki taraflı G 3-4	Trigon	m sm mus	(+/++)	(+/-)	(+/++)	?	?	?

m: mukoza, sm: submukoza, mus: muskularis tabakası, MK: mesane kubbesi, G: grade, ↔: normal, ↑: yüksek, ↓: düşük



Tablo 2. Grup II: Nöropatik mesane-sfinkter işlev bozukluğu (NMSD) olguları.

No	Yaş	Cins	Tam	Örnek Alanı	Doku	E	A	P	E pg/ml	T ng/ml	P ng/ml
11	6	K	NNMSD	Trigon	m sm	(-)	(-)	(-)	22 ↑	0,12 ↑	2,55 ↑
12	10	E	NMSD + VÜR - Sol G 3	Trigon	m sm mus	(-)	(+/-)	(-)	14 ⇔	0,07 ⇔	0,93 ↑
				Trigon	m sm mus	(-)	(-)	(-)			
13	9	E	NMSD + VÜR - Bilateral G 3-4	Trigon	m sm	(-)	(+/+)	(+++)	8,3 ⇔	0,01 ↓	0,68 ↑
14	6	E	NMSD	Trigon	m sm	(-)	(+/+)	(-)	23,5 ↑	0,57 ↑	0,4 ⇔
15	5	E	NMSD	Trigon	m sm mus	(-)	(+/-)	(+++)	2 ↓	0,03 ⇔	0,3 ⇔
				MK	m sm mus	(-)	(-)	(-)			
16	3	E	NMSD	Trigon	m sm	(-)	(-)	(-)	16 ↑	0,05 ⇔	0,32 ⇔

m: mukoza, sm: submukoza, mus: muskularis tabakası, MK: mesane kubbesi, G: grade, ⇔: normal, ↑: yüksek, ↓: düşük

de; östrojen almaçları 2 örnekte (% 9.5), androjen almaçları 9 örnekte (% 42.8), progesteron almaçları 11 örnekte (% 52.3) pozitif olarak bulundu.

Bu gruptaki olgularda yaşa göre serum östradiol (E<sub>2</sub>) düzeyi; 4 olguda (% 50) yüksek, 2 olguda (% 25) üst düzey sınırdaki ve 2 olguda (% 25) ise normaldi. Serum testosteron düzeyi 1 olguda (% 12.5) yüksek, 2 olguda (% 25) düşük ve 5 olguda (% 62.5) ise normal olarak bulundu. Serum progesteron düzeyi 6 olguda (% 75) yüksek ve 2 olguda (% 25) ise normaldi (Bu grupta 2 olgunun serum östradiol (E<sub>2</sub>), testosteron ve progesteron sonuçlarına ise ulaşamadı (Tablo 1).

Grup-II: Bu grubu oluşturan toplam 6 olguda ortalama yaş 6.3±2.6 (3-10 yıl), erkek:kız oranı, 5:1 idi. 7 adet trigon ve 1 adet mesane kubbesinden olmak üzere toplam 8 adet doku örneği değerlendirildiğinde androjen almaçları 4 örnekte (% 50), progesteron almaçları 2 örnekte (% 25) pozitif olarak bulundu, östrojen almaçları bu grubun hiçbir örneğinde saptanamadı.

Bu gruptaki olguların yaşa göre serum östradiol (E<sub>2</sub>) düzeyi; 3 olguda (% 50) yüksek, 1 olguda (% 17) düşük ve 2 olguda (% 33) ise normal olarak bulundu. Serum testosteron düzeyi; 2 olguda (% 33) yüksek, 1 olguda (% 17) düşük ve 3 olguda (% 50) normal, serum progesteron düzeyi; 3 olguda (% 50) yüksek ve

3 olguda (% 50) ise normal olarak bulundu (Tablo 2).

Grup-III: Bu grubu oluşturan toplam 9 olguda ortalama yaş: 5.8±4.5 (1.5-13 yıl), erkek:kız oranı, 7:2 idi. 11 adet trigon ve 4 adet mesane kubbesinden olmak üzere toplam 15 doku örneği değerlendirildiğinde; östrojen almaçları 1 örnekte (% 6.6), androjen almaçları 5 örnekte (% 33.3), progesteron almaçları 9 örnekte (% 60) pozitif olarak bulundu.

Bu gruptaki olguların yaşa göre serum östradiol (E<sub>2</sub>) düzeyi; 1 olguda (% 11) yüksek, 3 olguda (% 33) düşük ve 5 olguda (% 56) normal, serum testosteron düzeyi 1 olguda (% 11) yüksek, 3 olguda (% 33) düşük ve 5 olguda (% 56) normal, serum progesteron düzeyi 7 olguda (% 78) yüksek ve 2 olguda (% 22) ise normal olarak bulundu (Tablo 3). İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

### Tartışma

Cinsiyet hormon almaçlarının her iki cinsiyette özellikle mesanenin boyun kısmında yerleştiği, diğer bölümlerinde ise daha az sıklıkta bulunduğu saptanmıştır (14,16,17,19,24).

Cinsiyet hormonları mesane işlevlerini etkilemektedir. Dişi tavşanlarda yapılan bir çalışmada mesane kapasitesi ve kompliyansının kan östrojen düzeyi ile

Tablo 3. Grup III: VÜR bulunan olgular.

No	Yaş	Cins	Tanı	Örnek Alanı	Doku	E	A	P	E pg/ml	T ng/ml	P ng/ml
17	8	K	VÜR - İki taraflı G 3-4	Trigon	m sm mus	(-)	(+/-)	(+/-)	2 ↓	0.18 ↑	0.42 ↑
				Trigon	m sm mus	(-)	(-)	(-)			
18	3	K	VÜR - İki taraflı G 3	Trigon	m sm mus	(-)	(+/-)	(+/-)	6 ↔	0.03 ↔	1,97 ↑
				Trigon	m sm mus	(-)	(-)	(+/-)			
				MK	m sm mus	(-)	(-)	(-)			
19	13	E	VÜR - İki taraflı G 3-4	Trigon	m sm mus	(-)	(-)	(+/+)	30 ↑	0,01 ↓	0,87 ↑
				MK	m sm mus	(-)	(-)	(+/+++)			
20	11	E	VÜR - Sol G 3	Trigon	m sm mus	(-)	(+/-)	(+/-)	5,9 ↔	0,01 ↓	1,5 ↑
21	9	E	VÜR - İki taraflı G 3-4	MK	m sm mus	(-)	(-)	(+/+)	9,7 ↔	0,05 ↔	0,69 ↑
22	3	E	VÜR - Sağ G 5	MK	m sm mus	(-)	(-)	(+++ /+++)	10 ↔	0,01 ↓	0,67 ↑
23	2	E	VÜR - İki taraflı G 3	Trigon	m sm mus	(+/+/+/+)	(+/+)	(+/+/+/+)	2 ↓	0,03 ↔	0,19 ↔
24	1,5	E	VÜR - Sağ G 4	Trigon	m sm mus	(-)	(+/-)	(-)	13 ↔	0,05 ↔	0,3 ↔
				Trigon	m sm mus	(-)	(-)	(-)			
25	1,5	E	VUR - Bilateral G 2-3	Trigon	m sm	(-)	(-)	(-)	3 ↓	0,03 ↔	0,48 ↑
				Trigon	m sm	(-)	(-)	(-)			

m: mukoza, sm: submukoza, mus: muskularis tabakası, MK: mesane kubbesi, G: grade, ↔: normal, ↑: yüksek, ↓: düşük

beraber arttığı gösterilmiştir. Testosteron ve progesteron ise dişi tavşan mesanesinde kapasite ve kompliyansa düşüğe yol açmaktadır (3). Erkek tavşanlarda yapılan benzer çalışmada testosteron verilmesiyle dişilerde östrojenin verilmesi sonrası oluşan gelişmeler gözlenmiş, mesane kapasite ve kompliyansı artmış, progesteron ise erkek tavşan mesanesinde herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır (7).

Ayrıca doğumsal adrenal hiperplazili olgular da androjenik etki altındaki doğal dişi mesane modeli olarak kabul edilmiş; bu olguların geriye dönük değer-

lendirilmelerinde mesane kapasitelerinde azalma olduğu saptanmış ve bundan androjenlerin östrojenkarşıtı etkilerinin sorumlu olduğu düşünülmüştür (5).

Cinsiyet hormonları her iki cinste de mesane işlevini etkileyebilir. Bunlar büyük olasılıkla mesane boynundaki ve kubbesindeki alfa ve beta adreno-almaçları etkileyerek mesane çıkış işlevini düzenlemekte (17,19), ayrıca erkeklerde testosteron, dişilerde östrojen kullanımı erişkin inkontinansı üzerine olumlu etkide bulunmakta (1,11,22), dişilerde östrojen karşıtı olan progesteron, artmış olan mesane boynu akımını

durdurmaktadır (18). Dişi tavşanlarda da mesane boynunda progesteron almaçlarının bulunduğu gösterilmiştir (14).

Cinsiyet hormonlarının düzeylerindeki değişiklikler mesane boynu işlevlerini etkilemektedir (1,8,14,17,24). Farklı cinsiyetlerde farklı etkileme özellikleri de olan bu hormonların almaçlar ile ilişkileri, bu almaçların mesanedeki dağılımları ve işlevleri henüz tam bilinmemektedir. Bulgularımız bu konuda çocuklarda her iki cinsiyette hormon düzeyleri ve almaç dağılımlarının farklı olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda gruplar arasında saptanan farklılıklar olgu sayısının yetersizliği nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu nedenle bu konuda daha fazla olgu sayısına ve araştırmaya gerek vardır.

İdrar inkontinansı ve östrojen tedavisi arasındaki ilişki, erişkinlerde özellikle de menopoz sonrası dönemdeki kadınlarda araştırılmıştır (10,11,12,13,15,21,22,23). İdrar inkontinansı ve mesane boynu hastalıkları çocukluk çağında da sıktır ama alt idrar yolu ve özellikle de mesane ile ilgili cinsiyet hormonu almaçlarının normal durumu ve yerleşim yerleri henüz ortaya konulmamıştır. Bu nedenle araştırma grubumuzda yer alan ve ilk saptamalar olarak değerlendirebileceğimiz bulgular mesane işlev bozukluğu ve/veya VÜR bulunan olguların mesanedeki almaç yapılanması ve hormon profillerinin değerlendirilmesi açısından önem kazanmaktadır. Önemli olan bu saptamaların normal mi yoksa normalden sapmalar sonucu ortaya çıkan bozukluklar mı olduğunun belirlenmesidir. Bunun ilk aşaması çocukluk çağında alt idrar yolu boyunca bulunan cinsiyet hormonu almaçlarının ortaya konması ve bu konuda ilk olan çalışmamızın kapsamının genişletilmesidir. İkinci aşama ise halen net olarak ortaya konamamış olan bu almaçların işlevlerinin saptanmasıdır. Çocuklarda farklı cinsiyet ve yaş gruplarındaki cinsiyet hormonu almaç yapısının farklılığı ile cinsiyet hormon düzeyleriyle olan ilişkisinin açıklanması, ayrıca alt idrar yolunda gelecekte bir hormonal tedavi için olası etki yerlerinin ortaya konması, çok sayıda bileşeni olan idrar inkontinansının da daha iyi anlaşılmasını da sağlayacaktır.

Çocukluk çağında da mesanede cinsiyet hormon almaçlarının varlığı gösterilmiştir (6). Bu çalışmada her üç almaçın her iki cinsiyette de bulunduğu, ayrıca almaçlarda özellikle yerleşim yeri ve çekirdeksel ko-

yulaşma yoğunluğunun mesane boynunda (trigon) olduğu görülmüştür. Daha önce yapılmış olan çalışmalarda da almaçların daha çok geçiş epitelinde bulunduğu gösterilmiştir (2,9,17,20,24). Almaçların sıklıkla mesane boynunda yerleşmiş oluşu ile mesane gövdesi ve derin tabakalarında bulunmayışının, mesanenin detrusor kasına - eğer etkiliyorsa - nasıl bir etkide bulunduğu da ortaya çıkarılması gerekmektedir. Hormonların mesane üzerine etkilerinin gösterilmesine karşın bu etki mekanizmasının hormon almaçları aracılığıyla geliyor olmasının, klasik olarak tanımlanmış olan  $\alpha$  ve  $\beta$  adreno-almaçlar aracılığıyla olan etkileşimden farklı bir şekilde mi oluştuğu henüz bilinmemektedir. Mesanede bulunan hormon almaçlarının etki mekanizmalarının açıklanması sonrası bu soru daha kolay yanıtlanabilecektir.

Çalışmamızda üç farklı grupta dikkat çeken ortak bir diğer bulgu, östrojen almaçlarının azlığıdır. Ayrıca bu gruplarda kan hormon düzeyleri de de değişiklik göstermektedir. Östrojen almaç azlığının dikkat çekici olmasına karşın, bu almaçın normal bireylerde nasıl dağıldığının bilinmemesi yorumu zorlaştırmakta, ancak östrojenin her iki cinsiyette de etkin rol oynadığına ilişkin bulgular gözönüne alındığında bu bulgu önem kazanmaktadır.

Çalışmamızda kan cinsiyet hormon düzeyleri ve almaçları her iki cinsiyette incelenen gruplarda değişiklik göstermektedir. Ancak sayıların azlığı nedeniyle henüz bu konuda bir standardizasyon yapmak mümkün olamamaktadır. Bununla birlikte 2 ve 3. gruplardaki (NMSD'li ve VÜR'lü olgular) bulgular daha çok tanımlayıcı olarak değerlendirilmelidir. Buna karşılık özellikle grup 1 deki bulguların değişkenliği bu hastalık grubunda gözlenen geniş yelpazeyi ve altta yatan bozukluğu açıklamaya yardımcı olabilecektir.

Bulgularımız hormon almaçlarının yapılanması ve cinsiyet hormon düzeylerinin farklılıkları geniş bir yelpazeye yayılan ve etiopatogenezi tam olarak açıklanamayan NMSD grubunun bir "almaç-hormon işlev bozukluğu" açısından incelenmesi gerektiğini düşündürmektedir. Ancak mekanizmanın tam olarak açıklanması için gelecekte daha ileri çalışmalara gerek vardır.

## Kaynaklar

1. Anderson GF, Navarro SP: The response of autonomic receptors to castration and testosterone in the urinary bladder of the rabbit. *J Urol* 140: 885,1988
2. Bussolati G, Tizzani A, Casetta G, Cassoni P, Pacchioni D, Piana P, Revelli A, Massobrio M: Detection of estrogen receptors in the trigonum and urinary bladder with an immunohistochemical technique. *Gynecol Endocrinol* 4: 205, 1990
3. Celayir S, İlçe Z, Balcı H, Altuğ T: Testosteronun dişi tavşan mesanesi üzerindeki etkileri: Mesanenin cinsiyeti üzerine bir ön çalışma. *Pediatric Cerrahi Dergisi* 14: 58, 2000
4. Celayir S, İlçe Z, Büyükkunal SNC: Is there a bladder sex? The effects of sex hormones to female rabbit bladder-I: An experimental study. Presented in ESPU-AAP Joint-Meeting 2000, Tours-Fransa, 6-10 Haziran 2000, *BJU International* 85: 40, 2000
5. Celayir S, İlçe Z, Danişmend N: The effects of male sex hormones on urodynamics in childhood. Intersex patient's are a natural model. *Ped Surg Int* 16: 502, 2000
6. Celayir S, İlçe Z, Dervişoğlu S: Mapping the bladder sex: The distribution of sex hormone receptors in bladder in childhood: Preliminary report (Presented in 13th Pediatric Surgical Research Symposium). Ann Arbor, Michigan, USA 1- 4 Kasım 2000
7. Celayir S, İlçe Z: Is there a bladder sex-II? The effects of sex hormones on bladder urodynamics in male rabbits. Presented in XII. ESPU Meeting, Aarhus-Danimarka, 25-28 Nisan 2001, *BJU International* 87: 53, 2001
8. Celayir S, Kılıç N, Söylet Y, Büyükkunal SNC: Urodynamic findings in rabbit bladder. *Pediatric Cerrahi Dergisi* 10: 71, 1996
9. Cutner A, Burton G, Cardozo LD, Wise BG, Abbott D, Studd J: Does progesterone cause an irritable bladder? *Int Urogynecol J* 4: 259, 1993
10. Fantl JA, Bump R, McClish D, Wyman J: Efficacy of estrogen supplementation in the treatment of urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 88: 745, 1996
11. Fantl JA, Cardozo L, Mc Clish DK: The hormones and urogenital therapy committee. Estrogen therapy in the management of urinary incontinence in postmenopausal women: a meta-analysis. First report of the hormones and urogenital therapy committee. *Obstet Gynecol* 83: 12, 1994
12. Fantl JA, Wyman JR, Anderson RL, Matt DW, Bump RC: Postmenopausal urinary incontinence: comparison between non-estrogen-supplemented and estrogen-supplemented women. *Obstet Gynecol* 71: 823, 1988
13. Foldspang A, Mommsen S: The menopause and urinary incontinence. *Int Urogynecol* 5: 195, 1994
14. Iosif CS, Batra S, Ek A, Astedt B: Estrogen receptors in the human female lower urinary tract. *Am J Obstet Gynecol* 141: 817,1981
15. Jackson S, Shepherd A, Brookes S, Abrams P: The effect of oestrogen supplementation on postmenopausal urinary stress incontinence: a double blind placebo controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 106: 711, 1999
16. Levin RM, Shofer FS, Wein AJ: Estrogen-induced alterations in the autonomic responses of the rabbit urinary bladder. *J Pharmacol Exp Ther* 215: 614,1980
17. Pacchioni D, Revelli A, Casetta G, et al: Immunohistochemical detection of estrogen and progesterone receptors in the normal urinary bladder and in pseudomembranous trigonitis. *J Endocrinol Invest* 15: 719,1992
18. Raz S, Zeigler M, Caine M: The effect of progesterone on the adrenergic receptors of the urethra. *Br J Urol* 45: 131, 1972
19. Rosenzweig BA, Bolina PS, Birch L, Moran C, Marcovici I, Prins GS: Location and concentration of estrogen, progesterone, and androgen receptors in the bladder and urethra of the rabbit. *Neurourol Urodyn* 14: 87,1995
20. Saez S, Martin PM: Evidence of estrogen receptors in the trigone area of the human urinary bladder. *J Steroid Biochem* 15: 317, 1981
21. Salmon UJ, Walter RI, Geist SH: The use of estrogens in the treatment of dysuria and incontinence in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 42: 845, 1941
22. Stephenson TJ, Henry L, Harris SC, Giri DD, Fox M, Underwood JCE: Pseudomembranous trigonitis of the bladder: Hormonal etiology. *J Clin Pathol* 42: 922, 1989
23. Walter S, Kjaergaard B, Lose G, Andersen JT, Heisterberg L, Jakopson H: Stress urinary incontinence in postmenopausal women treated with oral estrogen and adrenoreceptor stimulating agent: a randomised double-blind placebo-controlled study. *Int Urogynecol J* 1: 74, 1990
24. Wolf H, Wandt H, Jonat W: Immunohistochemical evidence of estrogen and progesterone receptors in the female lower urinary tract and comparison with vagina. *Gynecol Obstet Invest* 32: 227, 1991